

Mémoire de Maîtrise en médecine No 5790

Impact de l'introduction des panels gastro-intestinaux par PCR multiplex sur le traitement des infections digestives.

(Impact of the multiplex gastrointestinal PCR panels on the treatments of patients with acute gastroenteritis)

Etudiant

Meuwly Marion

Tuteur

Genton Blaise

Service des maladies infectieuses
Policlinique médicale universitaire

Co-tuteur

De Vallière Serge

Service des maladies infectieuses
Policlinique médicale universitaire

Expert

Senn Nicolas

Institut universitaire de médecine de famille
Policlinique médicale universitaire

Table des matières

Résumé.....	3
1 Introduction.....	4
2 Matériel et méthodes.....	5
2.1 Critères investigués	5
2.2 Critères d'inclusion	6
2.3 Critères d'exclusion.....	6
2.4 Origine des données	6
2.5 Consentement.....	6
2.6 Données récoltées.....	6
2.7 Analyse des données.....	7
3 Résultats.....	8
3.1 Déroulement.....	8
3.2 Les données en général.....	11
3.3 Comparaison de l'attitude clinique, en termes de prescription d'anti-infectieux.....	13
3.4 Répartition en sous-groupes selon les antécédents des patients.....	16
4 Discussion.....	17
4.1 Les données en général.....	17
4.2 Diminution et un meilleur ciblage des thérapies anti-infectieuse	19
5 Limitation de l'étude.....	20
6 Conclusion	21
7 Annexes	22
7.1 Les Antibiotiques et anti-infectieux utilisés.....	22
7.2 Répartition en sous-groupes selon les antécédents des patients, résultats	22
8 Référence/bibliographie.....	24

Résumé

Cette étude vise à évaluer l'intérêt des nouvelles PCR (Polymerase Chain Reaction) multiplex du laboratoire microbiologique du CHUV (Centre Hospitalier Universitaire Vaudois) dans la prise en charge clinique des gastroentérites. Les PCR sont actuellement implantée dans beaucoup de laboratoire. Leur supériorité technique sur les méthodes de détections traditionnelles a été largement étudiée. Cependant peu d'études se sont intéressées à l'influences des PCR sur la prise en charge cliniques des patients. Nous avons voulu dans cette étude, analyser les différences de prises en charge clinique en fonction de l'outil diagnostique.

Deux groupes de patients consultant en ambulatoires pour des symptômes de gastroentérite les urgences du CHUV ou de la PMU (Policlinique Médicale Universitaire) ont été comparés sur une période de deux ans. Le premier groupe a été investigué par les méthodes de laboratoire microbiologique traditionnelles (culture, test Elisa, microscopie, test d'antigène ou de toxine) et le second par PCR multiplex (panels de bactéries entéropathogènes, protozoaires digestif, C.difficile ou Norovirus). Ces deux cohortes ont été comparées selon les résultats d'examens et les décisions cliniques des médecins, notamment en termes de traitement anti-infectieux.

Dans la cohorte de patients étant investigués par panels PCR, nous avons relevés trois changements significatifs.

1. Une baisse de 44% du nombre de patients traités par traitements anti-infectieux prescrits dans leur entier ;
2. Une augmentation de 80% du nombre de bactéries détectées ;
3. Une baisse de 64% du nombre de patients ayant reçu un résultat négatif qui avaient été traités par traitement anti-infectieux empirique.

Malgré une augmentation de détection des bactéries, il est observé une baisse des prescriptions d'anti-infectieux. Ce qui peut être expliqué d'une part par le fait que les cliniciens, sachant qu'ils vont obtenir rapidement un résultat, peuvent se permettre de ne pas traiter empiriquement certains patients et de les réévaluer lorsqu'ils auront obtenu le résultat d'examen de selle. D'autre part, le fait d'obtenir un résultat précoce permet d'arrêter les thérapies inutiles que ce soit chez les patients avec un résultat négatifs ou ceux positifs pour des pathogènes qui ne nécessitent pas forcément de traitement.

Globalement, les médecins prescrivent moins de traitements empiriques lorsqu'ils savent que les résultats de laboratoire seront rapidement disponibles et que la suspicion d'enteropathogènes bactériens est faible. Grâce au court délai des panels PCR, les traitements anti-infectieux prescrits sont ainsi plus adéquats, évités ou interrompus précocement lorsqu'ils sont inutiles ou mieux ciblés lorsqu'ils sont nécessaires

L'introduction des panels PCR, a donc permis d'améliorer la prise en charge ambulatoire des gastroentérites, tout en diminuant la prescription d'antibiotiques.

1 Introduction

Les vomissements ou les diarrhées sont des plaintes fréquentes aux urgences. Par exemple les Urgences du CHUV ont accueilli durant l'année 2016, 744 patients présentant des symptômes pouvant évoquer un diagnostic différentiel de gastroentérite. De ces 744 patients, 485 (65%) ont été investigués au laboratoire de microbiologie du CHUV. La gastroentérite et son diagnostic représentent donc une problématique courante au sein d'un service d'urgences médicales.

Pour comprendre la prise en charge de la gastroentérite, il faut différencier les diarrhées invasives des diarrhées non invasives. Les diarrhées non-invasives ou sécrétoires, sont des diarrhées aqueuses, abondantes et afébriles. Les diarrhées invasives ou dysenteries, se présentent avec des douleurs abdominales, un ténésme, de la fièvre, et la présence de mucus, de pus et/ou de sang dans les selles.

Selon le livre *Compas, Stratégie de prise en charge clinique en médecine interne générale ambulatoire*, de J. Cornuz et O. Pasche (2014), il n'est pas judicieux d'investiguer une diarrhée sécrétoire sans signe de gravité. Cependant les investigations sont nécessaires en cas de diarrhée invasive ou de dysenterie, de signe de gravité ou de situation à risques. Cette étude concerne les patients ambulatoires consultant pour des symptômes gastrointestinaux aigus et ayant été investigués par des examens de selles.

Traditionnellement, la recherche d'enteropathogènes s'effectue par une culture bactérienne (pour *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter* et éventuellement *Yersinia*) et d'une microscopie pour la recherche de protozoaires et d'helminthes. Les *Clostridioïdes difficile* sont quant à eux détectés par la mise en évidence de toxines ou d'antigènes. Ces processus étant séquentiels et demandant plusieurs jours, ils sont de plus en plus abandonnés au profit des panels par PCR multiplex. Ces derniers tests disponibles depuis quelques années, permettent de détecter simultanément un certain nombre de virus, bactéries et protozoaires définis a priori. Plusieurs études ont été effectuées pour mesurer les avantages de ces PCR multiplex, pour les comparer entre elles ou avec des cultures traditionnelles. Parmi ces avantages, on trouve :

- La rapidité avec des résultats disponibles dans les 4 à 6h ;
- Une sensibilité accrue, ce qui augmente le nombre de tests positifs. Les panels par PCR détectent 8 à 10% de pathogènes en plus comparés aux méthodes traditionnelles (Halligan et al. 2014, Vocale et al. 2015, Wessel et al. 2014) ;
- La détection de pathogènes qui n'étaient pas demandés initialement par le clinicien avec la méthodologie traditionnelle. Par exemple pour *C. difficile*, des études ont montré que 6% des PCR sont positives, dont seulement la moitié avait été suspecté par le clinicien (Halligan et al., Vocale et al. 2015, Wessel et al. 2014) ;
- Une augmentation de la détection de co-infections (20-35% des test positifs selon les études contre 0,33% avec les méthodes traditionnelles (Vocale et al. 2015 ; Khare et al. 2014) ;

Néanmoins les panels par PCR mutliplex présentent quelques désavantages :

- Ils ne permettent pas de distinguer entre pathogènes vivants ou morts. (Liesman et Binnicker 2016) ;
- Ils ne détectent que les pathogènes présents sur la plateforme multiplex ;
- Tout comme la culture bactérienne, ils ne peuvent pas faire la différence entre colonisation et infection. (Liesman et Binnicker 2016) ;
- La culture bactérienne reste nécessaire pour tester la susceptibilité des entéropathogènes bactériens aux anti-infectieux.

A notre connaissance, et malgré ces avantages indéniables et les désavantages susmentionnés, l'impact des PCR multiplex sur la prise en charge clinique des patients souffrants de gastroentérites n'a que peu été étudié.

En juillet 2017, le laboratoire du CHUV a décidé d'adopter un nouveau moyen de diagnostic microbiologique : les panels PCR. C'est à cette introduction et son implication sur la prise en charge clinique que s'intéresse cette étude.

PCR est un acronyme qui signifie en anglais : "Polymerase Chain Reaction", réaction de polymérisation en chaîne aussi appelé "test d'amplification d'acides nucléiques". Il s'agit d'une technique d'amplification génique in vitro qui permet d'obtenir un grand nombre de copies identiques d'un fragment d'ADN initial connu. On peut ainsi déterminer la présence et le type d'organisme (virus, bactéries, ...) dans un échantillon donné.

Le laboratoire de microbiologie du CHUV a décidé d'introduire en juillet 2017 trois nouveaux tests PCR multiplex en plus de la recherche de Norovirus qui était déjà disponible par cette technique :

- PCR multiplex pour bactéries entéropathogènes (Campylobacters, Salmonelles, Shigelles, *Escherichia coli* entero-invasifs (EIEC) et *Escherichia coli* producteurs de Shigatoxine (Stx1, Stx 2 (STEC, VTEC, EHEC) de BD Max (Becker Dickinson Molecular Diagnostics) ;
- PCR multiplex pour protozoaires digestifs (*Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium sp*) de BD Max (Becker Dickinson Molecular Diagnostics) ;
- PCR pour la recherche de *C. difficile* toxigénique (Cepheid Xpert C difficile) ;

Ces nouveaux examens remplacent et complètent les examens traditionnels de laboratoires, comme les cultures, les test immuno-enzymatiques et la microscopie. Les médecins prenant en charge des patients symptomatiques pour une gastro-entérite ont le choix entre demander une ou plusieurs des PCR ci-dessus selon leurs hypothèses cliniques. Dans le cas où un des examens ressort positif, l'échantillon est mis en culture, pour confirmer le résultat et obtenir un antibiogramme.

Cette étude rétrospective a pour objectif d'évaluer l'influence et l'intérêt de l'introduction des nouvelles PCR multiplex au laboratoire microbiologique du CHUV pour la prise en charge clinique des gastroentérites. L'étude s'est intéressée, en particulier à l'utilité clinique, à l'adaptation de l'attitude thérapeutique, à la modification de prise en charge clinique et à la prescription d'anti-infectieux.

2 Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective avec réutilisation de données sans consentement. Elle a consisté en une analyse rétrospective de patients ambulatoires investigués par les méthodes traditionnelles (cultures de selles, microscopie et recherche de toxine) ou par panel PCR multiplex. Les données de patients ayant été investigués pour des diarrhées aux urgences du CHUV et de la PMU entre juillet 2016 et décembre 2017 ont été analysées. Les patients ont été sélectionnés parmi ceux ayant consulté en période estivale et en période hivernale afin d'être représentatifs des étiologies de diarrhée présentes au cours de l'année. En se basant sur le dossier du patient, les données mentionnées plus bas ont été analysées.

Ces deux cohortes ont été comparées, notamment pour les pathogènes détectés, les traitements anti-infectieux prescrits et les examens complémentaires effectués. Les proportions ont été comparées à l'aide du test statistique du χ^2 (chi-carré).

2.1 Critères investigués

Les aspects qui ont été investigués sont les suivants :

Critères primaires :

- Nombres de patients qui reçoivent un traitement anti-infectieux :
 - ⊖ Traitement empirique, lors de la première consultation, avant les résultats de laboratoire
 - ⊖ Traitement après réception des résultats de laboratoire

- ⊖ Nombre de patients qui ont eu un résultat positif et avaient reçu des anti-infectieux empiriques
- ⊖ Nombre de patients qui ont eu un résultat négatif et avaient reçu des anti-infectieux empiriques

Critères secondaires :

- Le nombre d'échantillons positifs
 - ⊖ Le nombre et les types de pathogènes identifiés
 - Le nombre d'échantillons positifs pour des bactéries
 - Le nombre d'échantillons positifs pour des protozoaires
 - ⊖ Le nombre de tests positifs pour de multiples pathogènes
- Le nombre de patients pour lesquels il est demandé, une PCR, deux PCR, trois PCR ou les quatre PCR.

2.2 Critères d'inclusion

Sont inclus dans cette étude : les patients adultes ambulatoires ayant été investigués par des examens de selles, aux urgences du CHUV et de la PMU entre juillet 2016 et décembre 2017.

2.3 Critères d'exclusion

Sont exclus de cette étude :

- Les patients pour lesquels il existe dans le dossier informatique un document attestant un refus de participer à des projets de recherche ;
- Les patients mineurs ;
- Les patients étant hospitalisé plus de 3 jours suite à leur consultation aux urgences ;
- Les patients pour lesquels on ne trouve pas de consultation correspondant aux examens de selles.
- Les patients qui ont consulté aux dates des examens, mais dont les rapports de consultations ne mentionnent pas de demande d'examen de selles ou de diagnostic différentiel de gastro-entérite ou trouble intestinaux.

2.4 Origine des données

Les données médicales des patients ayant consultés les urgences du CHUV et de la PMU pour des symptômes gastro-entériques entre juillet 2016 et décembre 2017 ont été recueillies. Les données ont été récoltées sur Soarian, le logiciel de gestion des dossiers patients informatisés du CHUV.

2.5 Consentement

Le Service des urgences ne fait pas signer de consentement général à tous ses patients. Le nombre de patient inclus dans cette étude étant élevé, il était impossible de tous les recontacter et d'obtenir un consentement de leur part. De plus, les données auxquelles s'intéresse l'étude relèvent de l'ordre de l'influence d'un nouveau test de laboratoire sur la décision médicale, plus que de données personnelles. Cela a permis de justifier le renoncement au consentement du patient auprès de la commissions d'éthique du canton de Vaud. Cette dernière a donné son autorisation pour cette étude le 23.02.2018 numéro ID 2017-02042.

2.6 Données récoltées

Les données suivantes sont récoltées dans les dossiers médicaux :

- Le sexe du patient, son âge ;
- Les antécédents de voyages dans les 3 mois précédents la consultation, la destination et la date de retour sont également relevés ;
- Les antécédents d'antibiothérapie dans les 3 mois précédents la consultation ;
- Le mois de la consultation ;
- Les symptômes au moment de la consultation tels que la présence de diarrhée au moment de la consultation (définie comme au moins 3 selles liquides par jour), la présence de sang ou de

mucus dans les selles, la présence de douleurs abdominales importantes, si le patient a présenté de la fièvre, des frissons ou des sensations fébriles, et s'il rapporte des vomissements ou des nausées ;

- Le date où les symptômes ont commencé, en cas de présentation différenciée des symptômes, c'est la date de commencement des diarrhées qui est relevée ;
- Si le patient suit un traitement immunosuppresseurs ou souffre d'une maladie immunosuppressive, tel que chimiothérapie, VIH, Maladie de Crohn ou RCUH (Recto-Colite Ulcéreuse Hémorragique) traitées par immunosuppresseur, il est relevé : « Maladie ou traitement immunosuppresseur » ;
- La prescription éventuelle d'un anti-infectieux suite à la consultation, le nom de la substance ainsi que la durée de traitement ;
- Si la consultation était ambulatoire (<24h aux urgences), il est relevé « Ambulatoire », si le patient reste en observation ou est hospitalisé moins de 3 jours, il est relevé « Hospitalisation <3j » ;
- La date de réception des échantillons de selles au laboratoire ;
- Les résultats d'examens ;
- La date de communication des résultats d'examens de selles ;
- Le nom du service qui revoit le patient, où s'il s'agit du Médecin traitant, il est relevé : « Médecin traitant » ;
- Si le patient est symptomatique au moment du retour des résultats ;
- La prescription éventuelle d'un anti-infectieux suite à la réception des résultats, le nom de la substance ainsi que la durée de traitement.

Certaines informations sur la suite de prise en charge suite à la réception des résultats n'étaient pas disponibles dans les dossiers médicaux. Le médecin traitant de 21 patients a donc été contacté. 3 questions leur ont été posées :

- Avaient-ils vu le patient à la suite de la réception de ces résultats ?
- Était-il symptomatique ?
- Lui avaient-ils prescrit un traitement anti-infectieux.

Afin de préserver l'anonymat des patients ainsi que des médecins, aucun nom n'a été relevé. Seul les IPP (numéro d'identification du dossier informatique du patient) des patients ont été utilisés dans un premier temps pour analyser les données en différenciant les patients. Ils ont ensuite été supprimés et remplacés par un code afin d'anonymiser les données. Les différentes durées ou dates (d'antibiothérapie, de durée de symptômes, date de retour de voyage, date d'examens de selles...) ont été codées en jours par rapport au jour de la consultation, codé J0. Les données ont ainsi été anonymisées.

2.7 Analyse des données

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel *Excel*.

Plusieurs catégories ont été définies :

- Les patients ayant voyagé dans les 3 mois précédant la consultation ;
- Les patients ayant des antécédents de traitement antibiotique dans les 3 mois précédant la consultation ;
- Les patients qui n'ont eu ni l'un ni l'autre.

Les résultats de l'année 2017 (groupe 2) ont ensuite été comparés à ceux de 2016 (groupe 1) grâce à la formule de KHI-carré. Les augmentations ou diminution de valeur entre les deux groupes ont été exprimées en pourcentage.

3 Résultats

3.1 Déroulement

Au moment de l'élaboration du protocole, les données des urgences ambulatoires du CHUV et de la PMU ont été utiles. Durant l'année 2016, 744 patients ont consulté pour des diarrhées, des nausées ou des vomissements, des symptômes pouvant évoquer un diagnostic différentiel de gastro-entérite. Parmi ces patients, 485 (65%) ont été investigués au laboratoire de microbiologie du CHUV, dont 123 (25%) ressortent avec un résultat positif.

3.1.1 Calcul de taille d'échantillon

Sur la base de ces chiffres, un calcul de taille d'échantillon a été effectué. On pensait observer à ce moment-là une différence de 20% entre les taux de prescriptions d'anti-infectieux en 2016 et en 2017. Sur cette base, un échantillon de 105 patients semblait pouvoir montrer une influence de l'introduction des PCR sur la prescription d'anti-infectieux. C'est la raison pour laquelle deux cohortes de 110 patients ont été constituées.

$$N = \frac{f(\alpha, P)(P1(1 - P1) + P2(1 - P2))}{(P1 - P2)^2}$$

Où :

N = taille de l'échantillon

α = niveau de signification = 0,05

P = Puissance = 0,90

P1 = proportion d'anti-infectieux prescrits avant l'introduction des tests PCR = 0,2

P2 = proportion d'anti-infectieux prescrits suite à l'introduction des tests PCR = 0,4

$$N = \frac{10,5(0,2(1-0,2)+0,4(1-0,4))}{(0,2-0,4)^2} = 105$$

3.1.2 Collecte de données

Les données de 220 patients, répartis en deux groupes de deux périodes différentes, avant et après l'introduction des examens PCR (figure 1) ont été comparées :

- Le groupe 1 est constitué de 110 patients qui ont consulté pour des symptômes de gastroentérites entre juillet 2016 et décembre 2016 et ont été investigués par les méthodes traditionnelles (culture, microscopie).
- Le groupe 2 est constitué de 110 autres patients qui ont consulté entre juillet 2017 et décembre 2017 et ont été investigués par des PCR multiplex.

Pour chaque cohorte la moitié des patients a été sélectionnée en période estivale et l'autre moitié en période hivernale afin d'être représentatif des étiologies de diarrhée qui varient au cours de l'année.

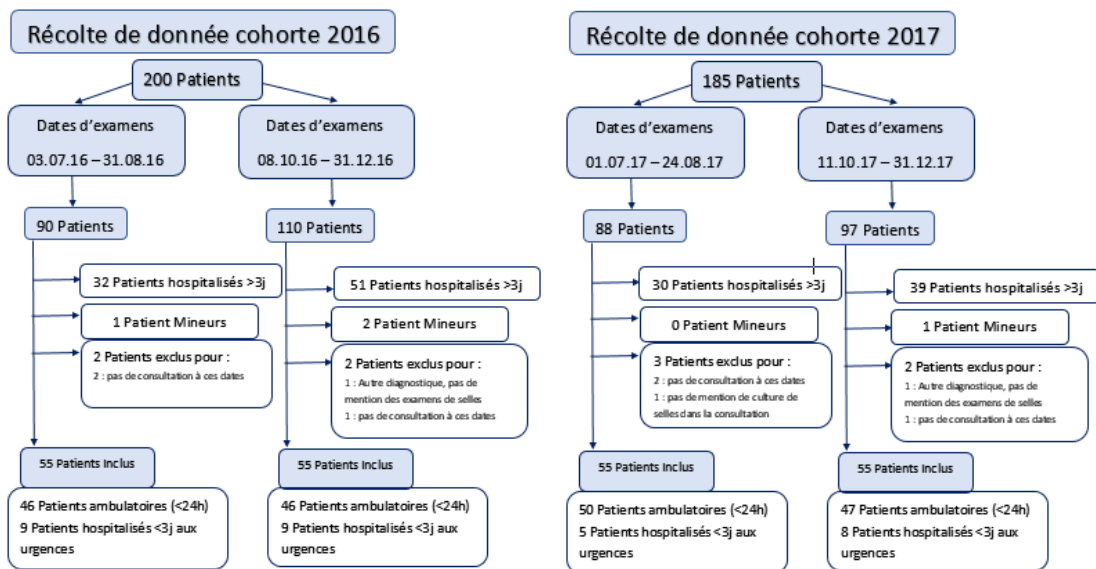


Figure 1 : cohortes

Cohorte 1: 2016

110 Patients

84 Patients (76%) Avec résultat négatif

26 Patients (24%) Avec résultat positif

$P=0,054$

20 bactériens (57%)

8 Protocoles (23%)

1 virus 1 bactérienne 4 autres pathogènes (20%)

20 Patients

7 Patients

3 Patients

Nombre de patients qui avaient reçu un traitement anti-infectieux prescrit après la première consultation.

Pas de traitement

56 patients (67%)

28 patients (33%)

11 (55%) 9 (45%)

4 (57%) 3 (43%)

3 (100%) 0

$P=0,006$

Nombre de patients qui ont poursuivi leur traitement anti-infectieux jusqu'au bout et nombre de patients qui ont reçu un traitement après les résultats

Pas de traitement

56 patients (67%)

28 patients (33%)

0

7 (35%) 13 (65%)

4 (57%) 3 (43%)

2 (66%) 1 (33%)

2

6

9 patients (35%)

17 patients (65%)

Pas de traitement

45 patients (57%)

45 patients (43%)

$P=0,004$

Cohorte 2: 2017

110 Patients

71 Patients (65%) Avec résultat négatif

39 Patients (35%) Avec résultat positif

39 bactériens (93%)

2 Protocoles (5%)

2 virus (5%)

36 Patients

2 Patients

2 Patients

Nombre de patients qui avaient reçu un traitement anti-infectieux prescrit après la première consultation.

Pas de traitement

61 patients (86%)

10 patients (14%)

15 (42%) 21 (58%)

1 (50%) 1 (50%)

1 (50%) 1 (50%)

1 (50%) 1 (50%)

0 (0%) 2 (100%)

1

4

12 (33%) 24 (66%)

1 (50%) 1 (50%)

4

1

14 patients (56%)

25 patients (64%)

Pas de traitement

2

71 patients (100%)

0 patients

Pas de traitement

10

25 patients (77%)

25 patients (23%)

$P=0,188$

3.2 Les données en général

3.2.1 Répartition homme-femme et âge des patients

La première cohorte, qui concerne les patients ayant consultés en 2016 et ayant donc été investigués par méthodes traditionnelles, ainsi que la deuxième cohorte, qui concerne les patients ayant consultés en 2017 et étant donc investigués par PCR, sont semblables en termes d'âge et de répartition homme-femme (tableau 1).

	Cohorte 1 2016	Cohorte 2 2017	P
Âges	19 -91 ans	20-87 ans	n.s.
Moyenne	44,7 ans	42,8 ans	
Femme/Homme	51 F/ 59 H	46 F/ 64 H	n.s.

Tableau 1 : cohortes

3.2.2 Comparaison des cohortes en termes de symptômes

Les patients des deux cohortes présentaient une symptomatologie similaire au moment de la consultation. Ces deux cohortes sont donc comparables.

Symptômes	2016	2017	
Fièvre lors de la consultation	28	28	n.s.
Diarrhées	90	89	n.s.
Sang dans les selles	22	25	n.s.
Vomissements	28	31	n.s.
Douleurs abdominales importantes	70	63	n.s.
Total	110	110	

Tableau 2 : cohortes

3.2.3 Demande d'examens et PCR

Au total pour les 110 patients de la cohorte 2017 il a été demandé 165 PCR (tableau 2), ce qui équivaut à une moyenne de 1,5 PCR par patient. La PCR pour enteropathogènes a de loin été la plus demandée, prescrite chez 85% des patients. Dans la plupart des cas (57%) une seule PCR a été demandée, dans 32% des cas 2 PCR ont été demandées. Les combinaisons de 3 PCR ont été plus rares, 9% des cas, et aucun patient n'a été investigué par les 4 PCR.

	Nombre de demande	% des patients
Total patient	110	
PCR 1		
Enteropathogènes (Campylobacters, Salmonelles, Shigelles, EIEC, E.coli Shigatoxine)	94	85,5
PCR 2		
Protozoaires (Entamoeba histolica, Giardia lamblia, Cryptosporidium)	25	22,7
PCR 3		
C. Difficile Toxigénique	36	32,7
PCR 4		
Norovirus 1 et 2	10	9,1
Total	165	
moyenne du Nombre de PCR / Patient	1,5	

Tableau 3 : Demande de PCR

3.2.4 Fréquence d'examen de selles positifs

Un patient est considéré comme ayant reçu un test positif si l'un des examens effectués montre un résultat positif pour une bactérie, un protozoaire, un virus, ou un parasite. Dans la cohorte de 2016, 26/110 patients (23,6%) ont reçu un résultat positif. Dans la cohorte de 2017, c'est 39/110 patients (35,5 %) qui ont reçu un résultat positif (tableau 3). Ce qui équivaut à une augmentation de 50% du taux de positif en 2017. Cette dernière n'est juste pas significative (P= 0,055).

On observe une augmentation significative ($P=0,013$) de 80% du nombre de patients testés positifs pour des bactéries. Une baisse non significative ($P= 0,09$) de 66 % du nombre de patients testés positifs pour des protozoaires a été retrouvée dans cette étude.

Nombre de patients qui ont reçu:	2016	2017	RR	P
Un résultat de test positif	26 (24%)	39 (35%)	1,5	$P= 0,054$
Un résultat de test positif pour des bactéries	20 (18%)	36 (33%)	1,8	$P= 0,013$
Un résultat de test positif pour des protozoaires	7 (6%)	2 (2%)	0,29	$P= 0,09$
Un résultat de test négatif	84 (76%)	71 (65%)		
Total des patients	110	110		

Tableau 4 : Résultats d'examens

3.2.4.1 Fréquence d'examens positifs pour plusieurs pathogènes

En 2016, parmi les 26 patients positifs, 21 sont positifs pour 1 organisme, 3 pour 2 organismes, 1 patient pour 4 organismes et 1 patient pour 5 organismes.

En 2017, parmi les 39 patients positifs, 36 patients sont positifs pour 1 organisme et 3 pour 2 organismes.

Cette étude ne montre pas d'augmentation du nombre de tests positifs pour de multiples pathogènes. Le même nombre de co-infections à 2 pathogènes a été relevé en 2017 et en 2016.

3.2.5 Pathogènes observés

Au total, 11 pathogènes et 5 non pathogènes ont été détectés chez les 65 patients testés positifs de l'étude. Les plus fréquents sont les *Campylobacter*, suivi des *Clostridioides difficile* (tableau 4).

	Cohorte 1 : 2016	Cohorte 2: 2017
	26 patients	39 patients
Bactéries	20	39
	1x <i>Arcobacter butzleri</i>	
	5 x <i>C. difficile</i>	7 x <i>C. Difficile</i>
	14 x <i>Campylobacter</i>	22 x <i>Campylobacter</i>
		2x <i>E.coli</i> (shiga-toxine)
		2x <i>E. coli</i> entéro-invasif
		3x <i>Shigella</i>
		3x <i>Salmonella</i>
Protozoaires	8	2
	6 x <i>Blastocystis hominis</i>	
	2x <i>Giardia lamblia</i>	2x <i>Giardia lamblia</i>
Virus	1	2
	1x <i>Norovirus</i> gr 2	2x <i>Norovirus</i> gr 2
Helminthes	1	0
	<i>Diphyllobothrium latum</i>	
Non pathogènes	5	0
	2x <i>Endolimax nana</i>	
	<i>Entamoeba hartmani</i>	
	<i>Entamoeba dispar</i>	
	<i>Iodamoeba Butschlii</i>	
Total	30 + 5	43

Tableau 5 : Pathogènes détectés

Parmi les 21 ***Campylobacter*** qui ont été détectés à l'aide de la PCR à entéropathogènes, 3 n'ont pas poussé en culture. Le fait que les bactéries ne poussent pas en culture, peut-être dû à différentes raisons. Il peut s'agir de faible quantité de bactéries ou de bactéries non vivantes. Cela peut survenir dans le cas de prise d'antibiotiques préalable par exemple. Dans les 3 cas de *Campylobacter* qui n'ont pas poussé en culture, on retrouve deux patients qui ont été traités par antibiotiques empiriques avant de demander des examens de selles.

Il n'y a pas eu de ***Blastocystis hominis*** détectés dans la cohorte 2017, alors qu'il y en avait 6 en 2016. Il faut signaler cependant qu'en dehors de la cohorte de 110 patients, il y a eu 1 seul cas de *Blastocystis hominis* durant toute l'année 2017. Les *Blastocystis* ne font pas partie des Panels PCR. Il faut les demander

explicitement par culture si on les suspecte. Ce qui n'était pas le cas en 2016, où tous les échantillons étaient mis en culture. La nécessité de traiter les infections à *Blastocystis hominis* est à ce jour débattue. Les traitements actuels ne semblent pas éradiquer complètement les *Blastocystis* qui continuent à coloniser leur hôte après la fin de la cure d'anti-protozoaire.

Dans la cohorte de 2016, il n'y a eu aucun échantillon de selles mis en culture qui a révélé des ***Shigella*** ou ***Salmonella***. Entre juillet et décembre 2016 il y a eu 2 shigella et 9 *Salmonella* détectés. Ils ne figurent pas dans la cohorte car 7 ont été hospitalisés plus de 3 jours (critère d'exclusion), et les 4 restants n'ont pas été investigués dans les 55 premiers ou derniers jours de la période (critères d'inclusion). En 2017, on a retrouvé dans la cohorte 3 *Salmonella* et 2 *Shigella*. En comparaison aux chiffres des 6 derniers mois de l'année de 2016, pendant la même période en 2017 il y a eu 3 *Shigella*

(tous inclus dans la cohorte) et 5 Salmonella (tous ayant poussés en culture). Si l'on ne regarde que les patients sélectionnés dans l'étude on montre une augmentation de la détection des Shigella et Salmonella.

Certains pathogènes ne pouvaient pas être détectés en 2016, mais les PCR rendent leur détection possible en 2017. Il s'agit par exemple des **Escherichia Coli**. On a trouvé parmi la cohorte de 110 patients : 2 **E.Coli porteurs de shigatoxine**. Les **E.coli entéro-invasif** (EIEC) sont détectés comme les **Shigella** par une PCR qui détecte un gène qu'ils ont en commun, le gène ipaH. La culture permet de les différencier, les Shigella poussent contrairement au EIEC. Dans la cohorte 2017, il y a 3 shigella et 2 EIEC.

3.2.6 Les Antibiotiques et anti-infectieux

Il n'a pas été possible de relever tous les types d'antibiotiques et anti-infectieux utilisés. Ces derniers n'étant pas forcément relevés dans le dossier informatique du patient. Il n'a pas été possible de calculer le nombre de jours de traitements antibiotiques, car la durée des traitements prescrits ne figure pas toujours dans le dossier du patient. Cette information n'était pas systématiquement relevée dans le dossier informatique du patient. Et il n'a pas non plus été possible de savoir combien de jours les patients ont effectivement pris leur traitement.

On peut trouver en annexe des informations sur les antibiotiques utilisés et les pathogènes traités.

3.3 Comparaison de l'attitude clinique, en termes de prescription d'anti-infectieux

Lors de leur prise en charge ambulatoire pour une gastroentérite, les patients ont pu se voir prescrire des traitements anti-infectieux. Les traitements anti-infectieux sont séparés en deux catégories. Il y a d'une part les traitements qui sont données de manière empirique, après la première consultation, avant que des examens soient effectués, ils ont été nommés « anti-infectieux empiriques ». Et d'autre part les traitements prescrits après la réception des résultats, qui ont été nommés « anti-infectieux post résultats ».

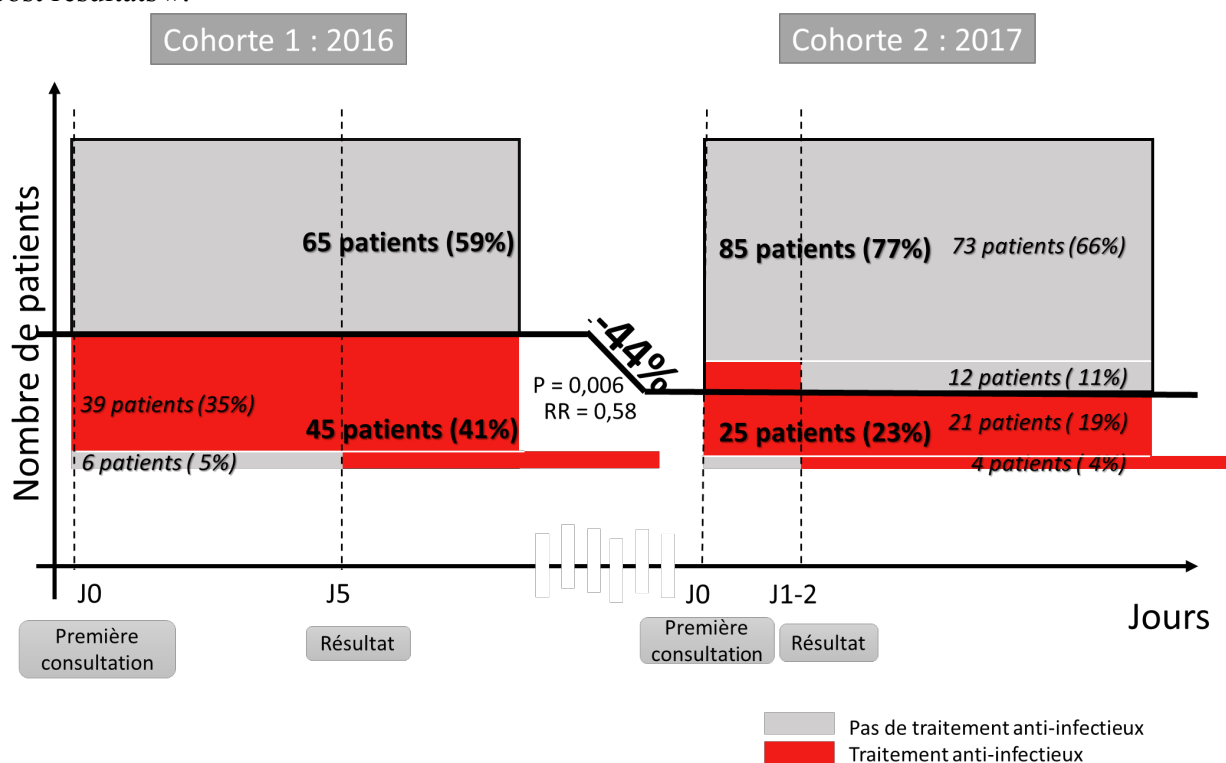


Figure 3 Nombre de patients traités par anti-infectieux au fil du temps

3.3.1 Anti-infectieux empiriques

En 2017, 33 des 110 patients, soit 30%, ont reçu un antibiotique empirique pour soigner leurs symptômes de gastro-entérite, après la première consultation, avant les résultats. En 2016 c'était 39 patients (35,5%) ce qui représente une baisse de 15%, qui n'est pas significative ($P = 0,38862$) (figure 2 et 3). Mais dans la cohorte de 2017, 12 patients qui s'étaient vu prescrire des anti-infectieux empiriques, ont arrêté leur traitement le lendemain ou le jour d'après suite à la réception d'un résultat. 10 patients avaient reçu un résultat négatif, un patient a stoppé son traitement suite à un résultat positif pour un virus et un patient a reçu un résultat positif mais était asymptomatique lors de l'appel du médecin.

3.3.2 Après les résultats

Dans la cohorte de 2016, 6 patients qui n'avaient pas reçu de traitement empirique ont été traités après la réception d'un résultat positif. Le nombre total de patients avec un résultat positif qui ont été traités se monte à 17/26 patients (65%).

Dans la cohorte de 2017, 4 patients qui n'avaient pas reçu de traitement empirique ont été traités après la réception d'un résultat positif. Le nombre total de patients avec un résultat positif qui ont été traités se monte à 25/39 patients (64%).

La proportion de patients traités après réception des résultats d'analyse parmi les patients testés positifs a été semblable dans les 2 cohortes. Il n'a pas été relevé d'augmentation du nombre de patients traités par antibiotiques après réception des résultats, parmi les patients de la cohorte de 2017 (figure 2). Et ceci malgré l'augmentation du nombre de test positifs détectés grâce à la sensibilité accrue des panels PCR.

3.3.3 Totalité des traitements anti-infectieux

En considérant deux groupes :

- Les patients qui se sont vu prescrire un traitement complet par anti-infectieux empirique ou un traitement anti-infectieux après les résultats.
- Les patients qui n'ont pas reçu d'anti-infectieux ou qui ont eu un traitement anti-infectieux empiriques arrêté précocement.

Cette étude observe alors une baisse significative de 44% ($P = 0,004$, figure 3, tableau 5), de la prescription de traitement anti-infectieux entre les deux cohortes. L'introduction des panels PCR a donc permis, grâce à son délai court, de diminuer le nombre de patients traités par anti-infectieux (tableau 5, figure 3).

Nombre de Patients qui ont reçu:	2016	2017	RR	P
Traitement anti-infectieux prescrits dans sa totalité	45 (41%)	25 (23%)	0,56	0,004
Pas de traitement anti-infectieux ou traitement interrompu après 1-2 jours	65 (59%)	85 (77%)		

Tableau 6 : Nombre de patients traités par anti-infectieux

En ne considérant que les patients positifs pour des bactéries ou des protozoaires, il n'a pas été relevé de différences significatives de prescriptions d'antibiotiques ou d'anti protozoaires respectivement. Ceci étant certainement dû au fait que ces groupes sont de taille trop restreinte.

3.3.4 Antibiotique empirique et résultat final

L'étude s'est intéressée dans cette partie, à la prescription d'anti-infectieux empiriques en fonction du résultat obtenu plus tard (tableau 6). Parmi les patients testés positif pour un pathogène, en 2016, 11/26 patients (42%) avaient reçu des anti-infectieux empiriques lors de leur consultation aux urgences contre 23/39 (59%) en 2017.

En ce qui concerne les patients avec un test revenu négatif, en 2016, 28/84 patients (33,3%), avaient reçu des anti-infectieux empiriques lors de leur consultation aux urgences contre 10/71 (14%) en 2017. Il s'agit d'une baisse de 64% qui est, significative ($P = 0,006$).

	2016	2017	RR	P
Résultat positif et anti-infectieux empirique	11 (42%)	23 (59%)	1,39	0,188
Résultat positif et pas d'anti-infectieux empirique	15 (58%)	16 (41%)		
Nombre de patients avec résultats positifs	26	39		

	2016	2017	RR	P
Résultat négatif et anti-infectieux empirique	28 (33%)	10 (14%)	0,42	0,006
Résultat négatif et pas d'anti-infectieux empirique	56 (67%)	61 (86%)		
Nombre de patients avec résultats négatifs	84	71		

Tableau 7 : Traitement empirique et résultat final

3.3.5 Utilité des traitements Anti-infectieux.

Les antibiotiques empiriques sont justifiés selon les guidelines en cas de fièvre, de présence de sang dans les selles ou en cas d'immunosuppression. Le traitement antibiotique empiriques était justifié chez 67% des patients traités en 2016 et 73% en 2017. Il n'y a pas de différences significatives entre ces deux chiffres.

Antibiotiques empiriques	2016	2017	
Justifiés par la clinique	26 (67%)	24 (73%)	n.s
Non justifiés	13 (33%)	9 (27%)	
Total	39	33	

Tableau 8 : Traitements antibiotiques empiriques en fonction de la clinique

Les recommandations évoluent de plus en plus vers une réduction des recommandations de traiter les pathogènes intestinaux par anti-infectieux. En effet certaines infections ne bénéficieraient pas forcément d'un traitement. On peut observer dans les graphiques de la figure 4, ci-dessous, la prescription de traitement anti-infectieux empirique ou post-résultat en fonction du pathogène. Par exemple en ce qui concerne *Campylobacter*, le taux de prescription d'anti-infectieux est relativement élevé et n'a pas diminué avec l'introduction des panels PCR.

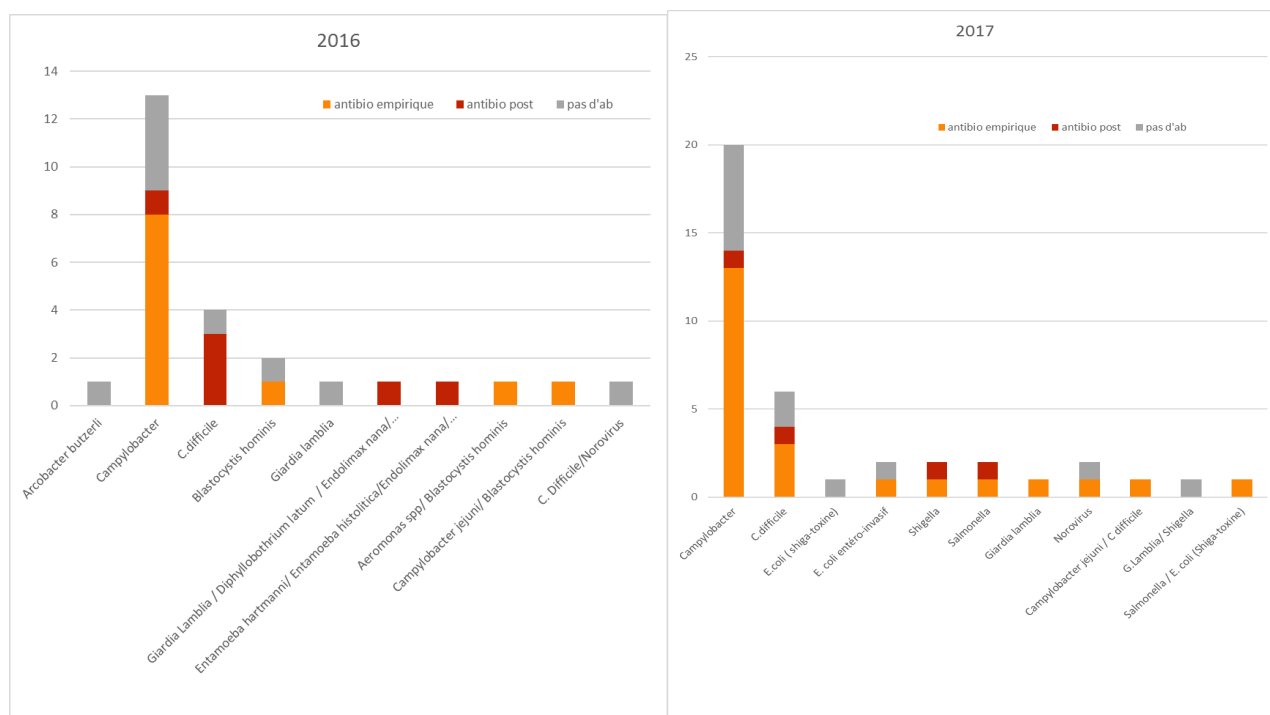


Figure 4 : Pathogènes traités empiriquement ou après résultats

3.4 Répartition en sous-groupes selon les antécédents des patients

Deux sous-groupes de population à risque pour des diarrhées bactériennes ont été distingués des autres patients : les patients ayant voyagé et ceux ayant des antécédents de traitement antibiotiques. On peut trouver en annexe les tableaux de résultats concernant ces catégories de patients

3.4.1.1 Les patients ayant voyagé dans les 3 mois précédant la consultation

Le voyage est un facteur de risque pour les diarrhées. Il est recommandé de toujours demander au patient s'il a voyagé dans les mois précédant sa consultation, afin de pouvoir effectuer un diagnostic différentiel en fonction des pays visités et des activités pratiquées.

A savoir, qu'il convient d'entendre la notion de voyage au sens large. Il peut s'agir d'un voyage touristique, de travail à l'étranger ou de visite de famille, mais aussi d'une personne étrangère en visite ou récemment arrivée en Suisse. Les voyages sont tous pris en compte sans distinction de la destination. Il est considéré ici que du moment que cette notion a été mentionnée dans le dossier, elle doit être considérée comme pertinente. De plus il n'existe pas dans la littérature de « classification des pays en fonction du risque infectieux ». Néanmoins, les pays tropicaux et subtropicaux représentent généralement un risque plus important. Dans nos cohortes, 28 patients avaient voyagé en Afrique, 17 en Asie, 4 en Amérique central ou du sud, 9 patients en Europe et 1 en Amérique du nord.

Parmi les 110 patients de chaque cohorte, 33 patients en 2016 et 27 patients en 2017 avaient voyagé dans les 3 mois précédant leur consultation.

Parmi les voyageurs de 2016, 18,2% sont testés positifs contre 40,7% en 2017. Cette augmentation est presque significative ($P = 0,054$), et montre une tendance à l'augmentation de détection de cas positifs grâce au PCR.

En 2016, 45,5% des voyageurs avaient reçu un traitement anti-infectieux complet avant ou après les résultats, en 2017, ce taux s'élevait à seulement 23%. Cette baisse du nombre de patients traités en 2017, n'est pas significative ($P = 0,07$).

Parmi les patients avec un test revenu négatif, en 2016, 40,7% des patients avaient reçu des anti-infectieux empiriques lors de leur consultation aux urgences contre seulement 6,3% en 2017. Cette diminution de 85% est significative ($P = 0,015$).

Pour les 27 voyageurs de 2017, il a été demandé 46 PCR. Ce qui équivaut à une moyenne de 1,7 PCR par patient. Ceci étant légèrement supérieur à la moyenne des patients non voyageurs et sans antécédents d'antibiothérapie qui est de 1,39 PCR par patient.

3.4.2 Les patients ayant des antécédents de traitement antibiotique dans les 3 mois précédant la consultation

Il s'agit des patients ayant été traités pour une raison X avec un traitement anti-infectieux au cours des 3 mois précédant la consultation aux urgences. Un antécédent d'antibiothérapie peut prédisposer à une infection intestinale par *C. difficile*, notamment.

Parmi ces patients dans la cohorte de 2016, 45,5% des patients ont reçu un traitement anti-infectieux complet avant ou après les résultats contre 27% en 2017. Cette baisse du nombre de patients traités en 2017, est significative ($P=0,005$).

Parmi les patients avec un test revenu négatifs, en 2016, 45% des patients avaient reçu des anti-infectieux empiriques lors de leur consultation aux urgences contre seulement 9% en 2017. Cette diminution de 80% est significative ($P=0,006$).

Au total pour les 32 patients de la cohorte 2017 ayant eu des antécédents d'anti-infectieux il a été demandé 55 PCR, ce qui équivaut à une moyenne de 1,7 PCR par patient. On remarque une légère augmentation, comme chez les voyageurs, comparé aux patients non voyageurs et sans antécédents d'antibiothérapie (1,39 PCR par patient). La PCR pour enteropathogènes est toujours la plus demandée de loin, elle est prescrite chez 75% des patients. La PCR à *C. difficile* est ici en deuxième position en étant prescrite chez 59,4% des patients.

Il est important de noter que 12 patients en 2016 et 11 patients en 2017 appartiennent aux deux catégories, voyageurs et antécédents de traitement anti-infectieux.

3.4.3 Les patients n'ayant ni voyagé ni reçu des traitements anti-infectieux dans les 3 mois précédant la consultation

Cette catégorie concerne tous les autres patients qui ne remplissent pas les deux catégories ci-dessus. Il s'agit de 60 patients en 2016 et 62 patients en 2017. 21% dans la cohorte de 2016 et 35% dans celle de 2017 ont eu un résultat positif. Ici encore on montre une tendance à l'augmentation qui n'est juste pas significative ($P=0.091$).

Parmi ces patients dans la cohorte de 2016, 30% des patients avaient reçu un traitement anti-infectieux complet avant ou après les résultats, en 2017 c'était 26%.

Au total pour les 62 patients de la cohorte 2017 qui n'ont ni antécédents de voyages ni antécédents d'antibiotiques il a été demandé 86 PCR, ce qui équivaut à une moyenne de 1,39 PCR par patient. Cette moyenne est légèrement inférieure à celle de la totalité des patients, 1,5 PCR par patient.

4 Discussion

4.1 Les données en général

4.1.1 Taux de positifs et Co-infections

Une tendance à l'augmentation du nombre de patients testés positifs, presque significative, a été mise en évidence. Ce qui montrerait donc une augmentation des tests positifs, suite à l'introduction des panels PCR gastrointestinaux.

On a cependant pu observer une augmentation significative de 80% du nombre de bactéries détectées avec l'introduction des panels PCR multiplex. Ainsi qu'une baisse de 66% de la détection des protozoaires quant à elle non significative.

Plusieurs articles de la littérature montrent une augmentation plus importante que celle montrée ici du nombre de tests positifs détectés par les panels PCR. Par exemple E. Halligan et al. 2014 ont comparé les résultats de l'analyse de 2187 échantillons par culture et par panel PCR en parallèle. Ils montrent un taux de positifs qui passe de 12% avec les méthodes traditionnelles à 22,1 % avec les

PCR. Cette augmentation de 83% est, d'après eux, due à une augmentation de la sensibilité de cette nouvelle méthode mais aussi à la détection de pathogènes qui n'avaient pas été demandés par les cliniciens dans la première partie.

On a trouvé dans cette étude, une augmentation de détection en ce qui concerne les entéropathogènes bactériens comparable à celui démontré par E. Halligan, mais pas en ce qui concerne le total des entéropathogènes détectés qui s'élève ici à seulement 50%.

Une des raisons pour expliquer la moindre augmentation de test positifs observée ici comparée à l'étude citée ci-dessus est que le CHUV n'emploie pas le même type de panels PCR. Dans l'étude d'Halligan et al. c'est le xTag GPP de Luminex qui a été utilisé. Il s'agit d'un panel gastrointestinal, qui détecte un total de 15 pathogènes en 1 seul test. Le laboratoire de microbiologie du CHUV a, quant à lui, décidé d'utiliser 4 tests différents détectant chacun 1 à 4 pathogènes. Le clinicien doit au CHUV choisir quel test il demande en fonction de son diagnostic différentiel, ce qui limite l'augmentation de positifs due à la détection de pathogènes que le clinicien n'aurait pas anticipé.

Dans notre étude, Il n'a pas été relevé d'augmentation du nombre de patients ayant reçu un résultat d'examen de selles positif pour plusieurs pathogènes. Khare et al. dans leur étude de 2014 et Vocal et al dans leur étude de 2015, relevaient une augmentation de 20-35% du nombre de co-infection détectées par les PCR. Une des raisons pour lesquelles cette augmentation n'est pas relevée dans notre étude pourrait être le nombre limité de patients qui se sont vu prescrire plusieurs panels PCR. A cela s'ajoutent les raisons ci-dessus qui peuvent expliquer cette moindre augmentation de la détection des tests positif comparée à nos confrères.

4.1.2 Pathogènes

L'étude de Halligan et al. 2014 relevait, grâce aux PCR, une augmentation de la détection de plusieurs pathogènes dont les principaux étaient Norovirus, Campylobacter, Shigella et Salmonella. Dans notre étude il est relevé uniquement une augmentation de détection des Campylobacter. L'explication de cette différence entre nos deux études peut à nouveau se trouver dans les types de panels PCR utilisés. Dans cette étude les cliniciens doivent demander spécifiquement les PCR qui rentrent dans leur diagnostic différentiel. La PCR à Norovirus, par exemple, a été très peu demandée par les cliniciens du CHUV, uniquement 10 fois pour 110 patients. Si elle avait été demandée d'office pour tous les patients on peut imaginer que cette étude aurait pu montrer une augmentation de détection des Norovirus. On ne peut pas faire la même réflexion en ce qui concerne les Salmonelles et les Shigelles. Celles-ci figurent dans la PCR à Entéropathogènes (comme Campylobacter et les E. coli), qui est la PCR la plus demandées par les cliniciens. La plupart des patients ont donc été testés pour ces pathogènes. On peut noter ainsi qu'il n'est pas relevé d'augmentation de détection des Salmonelles et Shigelles dans cette étude.

Dans différentes études, Vocale et al. 2015 et Khare et al. 2014, par exemple, les auteurs rapportaient une augmentation de la détection de coinfections (20-35% des tests positifs selon les études contre 0,33% avec les méthodes traditionnelles). Sur la base de ces études, et en sachant que les PCR sont plus sensibles, et permettent de détecter un nombre plus important de pathogène, on s'attendait à trouver les mêmes chiffres. Cela n'a pas été le cas, il n'a pas été observé d'augmentation des co-infections entre les patients investigués par méthodes traditionnelles et ceux investigués par panels PCR. Ceci peut s'expliquer par le fait que dans notre étude il est rarement demandé plusieurs PCR pour un seul patient. De plus, C. Vocale et al. montrent que la plupart des co-infections concernent adénovirus, norovirus ou rotavirus. Ces virus n'étaient pas détectés ou peu demandés, en ce qui concerne Norovirus, parmi nos patients. Ces deux points peuvent donc peut-être expliquer pourquoi cette étude n'a pas montré d'augmentation de taux de détection des coinfections.

4.1.3 Demandes d'examens

Une baisse des demandes de recherche de protozoaire en 2017 a été relevée dans cette étude. En effet, dans la première cohorte, 35 examens pour des protozoaires ont été demandés contre 25 PCR à Protozoaires dans la deuxième cohorte en 2017. Cette baisse de 29% n'est pas significative ($P=0,1$).

On peut imaginer que le clinicien se permet d'attendre le résultat de la première PCR à enteropathogènes bactérien pour demander une PCR de protozoaire en cas de résultat négatif. Il économiserait éventuellement ainsi le prix d'un examen. Une autre raison de cette baisse pourrait être qu'elle soit due à une certaine confusion engendrée par le changement des tests diagnostiques, les cliniciens ne sachant pas forcément quel pathogène est détecté dans quelle PCR. Cette baisse de demande d'examen de détection de protozoaire en 2017 pourrait être responsable de la moindre augmentation de la détection du nombre de protozoaire remarquée dans l'étude. Il est certain qu'un temps d'acclimatation à ces nouveaux outils est nécessaire et que dans le futur, les cliniciens vont s'habituer à son usage et ainsi améliorer encore la prise en charge des patients et utiliser ce nouvel outil dans tout son potentiel.

4.2 Diminution et un meilleur ciblage des thérapies anti-infectieuse

Cette étude révèle une baisse globale des prescriptions de traitement anti-infectieux. Comme développé dans la partie résultats, si l'on regroupe les patients n'ayant pas eu de traitement anti-infectieux à ceux qui ont pu arrêter précocement leur traitement et qu'on les compare aux patients ayant reçu une cure complète de traitement anti-infectieux empirique ou post résultat, on obtient une différence significative. Il s'agit d'une baisse de 44% de la prescription d'anti-infectieux qui est amenée par l'introduction des PCR multiplexes. Les PCR ont donc permis de diminuer le nombre de patients qui sont traités inutilement par anti-infectieux et de mieux cibler les thérapies nécessaires. Cette diminution s'observe malgré l'augmentation de détection d'entéropathogènes bactériens.

Il n'existe, à notre connaissance, qu'un seul article ayant traité le sujet de l'influence des PCR gastrointestinales sur la prescription des traitement anti-infectieux. Il s'agit de l'équipe de Robert J. Cybulski et al. 2018 de l'université de Washington. Ces derniers ont comparé la prise en charge clinique de patients investigués par panels PCR ou par méthodes traditionnelles. Les échantillons étaient par ailleurs testés en parallèle par les deux méthodes. Leur étude a montré que les panels PCR permettaient l'instauration rapide de traitement anti-infectieux ciblés et l'abandon précoce de thérapie à large spectre. Ils montrent également un arrêt précoce des thérapies délétères, comme celle des patients atteint de E.coli productrice de shigatoxine, à risque de développer un syndrome hémolytique et urémique. Mais ils ne parlent pas de l'influence de l'introduction des panels PCR sur le taux de patients sous traitement anti-infectieux. Nous ne pouvons donc pas confronter nos résultats en termes de baisse de patients sous thérapie anti-infectieuse.

4.2.1 Anti-infectieux empiriques

On a observé une baisse non significative de 15% de la prescription d'anti-infectieux empiriques avec l'introduction des PCR multiplexes. On pourrait imaginer attribuer cette diminution au fait que le clinicien sait qu'il obtiendra un résultat dans un délai limité. Les résultats étant disponibles le jour suivant, alors qu'il fallait compter 4 à 5 jours quand la recherche se fait par culture. On peut supposer que les médecins sachant qu'ils vont être fixés le lendemain, peuvent se permettre de ne pas prescrire d'anti-infectieux empiriques et de recontacter le patient par la suite si nécessaire. Les recommandations de traitement empiriques visent également à ne traiter que les cas sévères (les patients avec des symptômes depuis plus de 7 jours, plus de 8 selles par jour, des signes de dysenterie ou de déshydratation).

De plus, grâce au délai rapide des PCR, les patients ayant reçu des anti-infectieux empiriques dans la deuxième cohorte, ont pu les arrêter plus rapidement lorsque leur résultat était négatif, ou si le pathogène ou la clinique au moment des résultats ne nécessitait pas de traitement. Il s'agit ici de 12/110 patients qui ont pu partiellement éviter un traitement anti-infectieux inutile.

On observe donc une baisse significative des traitements antibiotiques empiriques prescrits dans leur intégralité grâce à l'arrivée des panels PCR.

4.2.2 Anti-infectieux après les résultats

Le taux de prescription d'anti-infectieux après un résultat positif est presque identique dans les deux cohortes : 65% et 64%. Mais l'augmentation de sensibilité des PCR, ayant détecté une plus grande

proportion de test positifs, en chiffre absolu il y a plus de patients qui ont reçu des anti-infectieux dans la deuxième cohorte. Il s'agit de 17 patients en 2016 contre 25 en 2017.

Les patients de la deuxième cohorte ont eu comme avantage d'avoir des antibiothérapies plus rapidement et mieux ciblées car en fonction de la rapide identification des pathogènes. Contrairement aux patients de 2016, qui étaient peut-être sous un traitement pas forcément adéquat par rapport au pathogènes en attendant leur résultat.

On aurait pu supposer que dans la deuxième cohorte le nombre de patients traités augmente. Car à l'époque des cultures, comme les résultats revenaient après 4-5 jours d'attente, bon nombre des patients auraient déjà pu guérir spontanément et les médecins ne leur auraient alors pas prescrit de traitement anti-infectieux. Contrairement à l'année des PCR, où le résultat parvient au médecin de manière précoce, le patient présentant encore des symptômes, on aurait pu imaginer qu'ils soient plus nombreux à être traités. Cependant cela n'a pas été confirmé dans cette étude, le pourcentage de thérapie anti-infectieuse prescrite se révèle être strictement le même d'une année à l'autre.

4.2.3 Anti-infectieux empiriques et résultat négatif

En ce qui concerne la prescription d'anti-infectieux empiriques en fonction du résultat final obtenu plus tard. Cette étude a montré une baisse significative de 64% du nombre de patients qui avaient été traités par anti-infectieux empiriques avant de recevoir un résultat négatif. Cette observation pourrait avoir comme explication que les médecins étaient au courant du délai plus court des PCR. Ils ont donc pu se permettre d'attendre quelques heures sans donner d'antibiothérapie empirique aux patients qui leur paraissaient moins graves. Et lorsqu'ils obtenaient les résultats, ils pouvaient alors décider s'ils devaient traiter ou non. Ce qui serait une démonstration de l'utilité des panels PCR et de l'importance de leurs courts délais pour une meilleure prise en charge des patients. Seulement 14% des patients ayant par la suite reçu un résultat négatif avaient été traités dans la deuxième cohorte contre 33% en 2016. Il s'agit donc potentiellement de 13 patients qui ont échappé à un traitement inutile grâce au PCR.

Il faut toutefois souligner que les médecins qui travaillaient dans les services d'urgence entre l'année 2016 et 2017 ne sont pas forcément les mêmes. Et que les formations qui ont accompagné l'introduction des panel PCR, ont permis un rappel des directives cliniques sur les diarrhées, qui a peut-être amélioré la prise en charge.

4.2.4 Sous-groupes à risque

C'est dans les sous-groupes de voyageurs ainsi que les patients avec des antécédents d'antibiothérapie que les différences de prescription d'antibiotiques les plus marquées et significatives sont retrouvées. Il est intéressant de constater que c'est ces groupes à risque qui bénéficient le plus de l'introduction des panel PCR, avec notamment un meilleur ciblage de prescription d'anti-infectieux.

5 Limitation de l'étude

Une des limitations de cette étude est que les deux cohortes ne sont pas contemporaines. Nous comparons l'attitude clinique de deux groupes différents de médecins. Malheureusement il ne nous était pas possible d'effectuer une étude randomisée en double aveugle avec deux groupes contemporains. Le laboratoire de microbiologie ayant complètement remplacé les méthodes d'investigations traditionnelles par les PCR multiplex en juillet 2017, il n'était pas possible de procéder de cette manière.

Il faut relever la difficulté qui a été rencontrée pour obtenir des informations sur la suite de prise en charge des patients. Comme mentionné plus haut, on ne trouve pas toujours, les informations concernant la communication des résultats et l'attitude clinique qui s'en suit, ces informations n'étant pas systématiquement enregistrées dans le dossier du patient. Parmi les patients avec un résultat positif, il n'est pas fait mention dans le dossier informatique de la communication des résultats ni de l'attitude prise par la suite chez près du tiers des patients. En ce qui concerne les patients avec un résultat négatif cette proportion augmente encore. Il a fallu avoir recours au médecin traitant de ces

patients pour obtenir des informations. A cela s'ajoute le fait que l'information sur le suivi post traitement des patients ne soit pas toujours disponible. Ces patients en effet ne sont ensuite plus suivis par les urgences, qui ne s'occupent que de cet épisode. Savoir si le traitement a été efficace et suivi ou s'il a fallu en introduire un autre est quelque chose qu'il pourrait être intéressant d'investiguer dans le cadre d'une étude future.

Nous n'avons pas abordé dans cette étude, le sujet des coûts représentés par les deux types d'analyses. Les panels PCR représente un coût important comparé aux cultures. Mais ils ne nécessitent pas de personnel de laboratoire formé, contrairement à la lecture et l'interprétation des boîtes de culture.

Finalement, nos cohortes ne s'étalent que sur une partie limitée de l'année. Afin d'être plus représentatifs des étiologies, il pourrait être intéressant d'étudier les données des patients sur une années complète. Cette augmentation du nombre de patients par cohorte permettrait sûrement de démontrer d'autres changements significatifs, notamment dans les sous-groupes de cohorte. Cette étude pourrait donc servir de base à l'élaboration d'une étude plus grande, nécessaire pour confirmer nos observations.

6 Conclusion

La supériorité technique des panel gastro-intestinaux PCR sur les cultures a déjà été démontrée dans de multiples études qui soulignent leurs meilleures sensibilité et capacité de détection. Les résultats de cette étude montrent l'impact positif qu'ont également ces panels sur la prescription d'anti-infectieux. Les panels PCR permettent une diminution de la prescription, une diminution de la durée des thérapies anti-infectieuses ainsi qu'un meilleur ciblage rapide du bon anti-infectieux. L'OMS considère l'augmentation des résistances aux antibiotiques, comme l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale. Lorsque l'on connaît les problèmes induits par l'utilisation des antibiotiques, tel que l'augmentation des mécanismes de résistances des pathogènes face aux traitements anti-infectieux, il est important d'explorer toutes les possibilités permettant de réduire l'utilisation des antibiotiques.

Il n'existe à notre connaissance qu'une seule autre étude ayant traité de l'influence des panels PCR gastrointestinaux sur la prise en charge clinique des gastroentérites, celle de Robert J. Cybulski et al. 2018. Un design d'étude tel que celui utilisé par leur équipe, serait plus idéal que celui que nous avons pu mettre en place de notre côté. Il n'existe pas à notre connaissance d'autres études que la nôtre qui aurait traité de l'influence de l'introduction des PCR sur le pourcentage de patients sous traitement anti-infectieux. Notre étude est de ce point de vue novatrice bien que limitée en termes de nombre de patients et de design. Il serait intéressant d'augmenter la taille des cohortes et de comparer en double aveugle des patients investigués par PCR ou par méthodes traditionnelles pour confirmer cette information ainsi que les tendances qui se dessinent dans cette étude. L'influence des panels PCR se dessine comme un sujet actuel et d'autres études sont nécessaires pour permettre une meilleure compréhension de leur impact sur la prise en charge clinique des patients.

7 Annexes

7.1 Les Antibiotiques et anti-infectieux utilisés

Il n'a pas été possible de relever tous les types d'antibiotiques et anti-infectieux utilisés. Ces derniers n'étant pas forcément relevés dans le dossier informatique du patient. La liste suivante du tableau 7, a donc un rôle uniquement indicatif de la variété des produits prescrits.

	Antibiotiques empirique		Antibiotiques post résultats		Total	
	2016	2017	2016	2017	2016	2017
Pénicilline et inhibiteur de beta-lactamase						
Amoxi-clavulanate	2	1	1		3	1
piperaciline-tazobactam					0	0
Cephalosporine						
Ceftriaxone	1	2			1	2
Quinolone						
Ciprofloxacine	19	11	1	2	20	13
Macrolides						
Azithromycine	3	3	1	4	4	7
Autre						
Vancomycine		1			0	1
Praziquantel			1		1	0
Antibactérien et antiprotozoaire						
Métronidazole	2	2	3	2	5	4
Antiprotozoaire						
Ornidazole		1			0	1
Combinaison						
Praniziquel et Métronidazole	0	0	1		1	0
Ciprofloxacine et Métronidazole	7	3	1		8	3
Clarithromycine et Métronidazole	0	1			0	1
Ceftriaxone et Metronidazole et	0	1			0	1
Cefftriaxone et Metronidazole	0	3			0	3
Ceftriaxone et Azithromycine	0	2			0	2
Ciprofloxacine et Ceftriaxone				1	0	1
Cefazolime et Métronidazole et c	1	0			1	0
Tazobactam et Ciprofloxacine et	1	0			1	0
Métreonidazol et et Azithromycin	1	0			1	0

Tableau 9 : Antibiotiques prescrits

7.1.1 Quels pathogènes ont été traités

Dans la cohorte de 2016, parmi les 26 patients avec un pathogène détecté dans leur échantillon, 10 (39%) ont été traités par anti-infectieux. Il s'agit de 4/14 *Campylobacter*, 3/5 *C. difficile* 1 patient colonisé pour *Aeromonas* spp et *Blastocystis* et les deux patients avec les co-infections à 4 et 5 pathogènes.

Dans la cohorte de 2017, parmi les 39 patients avec un pathogène détecté dans leur échantillon, 15 (39%) ont été traités par anti-infectieux. Il s'agit de 5/21 *Campylobacter*, 2/7 *C. difficile*, à ces chiffres s'ajoute un patient traité pour un co-infection *Campylobacter*-*C. difficile*, 1/2 *G.lamblia* et 3/5 *Shigella*. Les 3 patients testés pour *Salmonella* ont tous été traités.

7.2 Répartition en sous-groupes selon les antécédents des patients, résultats

On peut trouver ci-dessous les tableaux de résultats correspondant s au différentes sous catégories analysées dans cette étude.

	Voyageurs		P	Antécédants d'anti-infectieux		P	Ni voyageur Ni antécédants d'anti-infectieux		P
	2016	2017		2016	2017		2016	2017	
Résultat positif	6 (18%)	10 (38%)	0,054	10 (33%)	10 (30%)	0,657	13 (22%)	22 (35%)	0,092
Résultat négatif	27 (82%)	16 (62%)		20 (67%)	23 (70%)		47 (78%)	40 (65%)	
Total	33	26		30	33		60	62	
Nombre de Patients qui ont reçu:									
Anti-infectieux prescrits complètement	15 (45%)	6 (23%)	0,075	17 (57%)	7 (21%)	0,006	18 (30%)	16 (26%)	0,606
Pas de traitement anti-infectieux ou traitement interrompu après 1-2 jours	18 (55%)	20 (77%)		13 (43%)	26 (79%)		42 (70%)	46 (74%)	

Tableau 10 : Résultats d'exams. Traitements antibiotiques en fonction des antécédants

	Voyageurs			Antécédants de traitement anti-infectieux			Ni voyageur Ni antécédants d'anti-infectieux		
	2016	2017	P	2016	2017	P	2016	2017	P
Résultat positif et anti-infectieux empirique	4 (67%)	5 (50%)	0,627	3 (30%)	5 (50%)	0,260	6 (46%)	15 (68%)	0,313
Résultat positif et pas anti-infectieux empirique	2 (33)	5 (50%)		7 (70%)	5 (50%)		7 (54%)	7 (32%)	
Nombre de patients avec résultats positifs	6	10		10	10		13	22	
Résultat négatif et anti-infectieux empirique	11 (41%)	1 (6%)	0,015	9 (45%)	2 (9%)	0,006	11 (23%)	7 (18%)	0,498
Résultat négatif et pas anti-infectieux empirique	16 (59%)	15 (94%)		11 (55%)	21 (91%)		36 (77%)	33 (82%)	
Nombre de patients avec résultats négatif	27	16		20	23		47	40	

Tableau 11 : Traitement empirique et résultat final en fonction des antécédants

	Voyageurs	Antécédants d'anti-infectieux	Ni voyage ni antécédants d'anti-infectieux
Total Patient	27	32	62
PCR 1 Enteropathogènes (Campylobacters, Salmonelles, Shigelles, EIEC, E.coli Shigatoxine)	24	24	56
PCR 2 Protozoaires (Entamoeba histolicea, Giardia lamblia, Cryptosporidium)	15	9	8
PCR 3 C. Difficile Toxigénique	6	19	16
PCR 4 Norovirus 1 et 2	1	3	6
Total	46	55	86
Moyenne du nombre de PCR / Patient	1,7	1,7	1,4

Tableau 12 : PCR demandées en fonction des antécédants

8 Référence/bibliographie

Robert J Cybulski, Jr Allen C Bateman Lori Bourassa Andrew Bryan Barb Beail Jason Matsumoto Brad T Cookson Ferric C Fang. *Clinical Impact of a Multiplex Gastrointestinal Polymerase Chain Reaction Panel in Patients With Acute Gastroenteritis. Clinical Infectious Diseases, Volume 67, 2018 November, Pages 1688–1696,*

Gray J, Coupland LJ. *The increasing application of multiplex nucleic acid detection tests to the diagnosis of syndromic infections. Epidemiology and Infection. 2013 Jul:1–11.*

Goldenberg SD, Bacelar M, Brazier P, Bisnauthsing K, Edgeworth JD. *A cost benefit analysis of the Luminex xTAG Gastrointestinal Pathogen Panel for detection of infectious gastroenteritis in hospitalised patients. Journal of Infection. 2015 ;70(5):504–11.*

Halligan E, Edgeworth J, Bisnauthsing K, Bible J, Cliff P, Aarons E, et al. *Multiplex molecular testing for management of infectious gastroenteritis in a hospital setting: a comparative diagnostic and clinical utility study. Clinical Microbiology and Infection. 2014;20(8).*

Hennessy TCAW, Marcus R, Deneen V, Reddy S, Vugia D, Townes J, et al. *Survey of Physician Diagnostic Practices for Patients with Acute Diarrhea: Clinical and Public Health Implications. Clinical Infectious Diseases. 2004;38(s3).*

Khare R, Espy MJ, Cebelinski E, Boxrud D, Sloan LM, Cunningham SA, et al. *Comparative Evaluation of Two Commercial Multiplex Panels for Detection of Gastrointestinal Pathogens by Use of Clinical Stool Specimens. Journal of Clinical Microbiology. 2014 Jun;52(10):3667–73.*

Liesman RM, Binnicker MJ. *The role of multiplex molecular panels for the diagnosis of gastrointestinal infections in immunocompromised patients. Current Opinion in Infectious Diseases. 2016;29(4):359–65.*

Mengelle C, Mansuy J, Prere M, Grouteau E, Claudet I, Kamar N, et al. *Simultaneous detection of gastrointestinal pathogens with a multiplex Luminex-based molecular assay in stool samples from diarrhoeic patients. Clinical Microbiology and Infection. 2013;19(10).*

Vocale C, Rimoldi S, Pagani C, Grande R, Pedna F, Arghittu M, et al. *Comparative evaluation of the new xTAG GPP multiplex assay in the laboratory diagnosis of acute gastroenteritis. Clinical assessment and potential application from a multicentre Italian study. International Journal of Infectious Diseases. 2015;34:33–7.*

Wessels E, Rusman L, Bussel MV, Claas E. *Added value of multiplex Luminex Gastrointestinal Pathogen Panel (xTAG® GPP) testing in the diagnosis of infectious gastroenteritis. Clinical Microbiology and Infection. 2014;20(3).*

J.Cornuz, O. Pasche. *Compas. Compas. 2^e éd. Editions Médecine et Hygiene. 2014*